

FILMES MUCOADESIVOS TERMORRESPONSIVOS CONTENDO PRÓPOLIS: MUCOADESÃO, TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DO COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO

Larissa Meireles Navarro Miranda (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: mlbruschi@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Ciências da saúde / Farmácia

Palavras-chave: Própolis, subproduto, filmes poliméricos.

Resumo:

O projeto teve como objetivo a preparação de filmes farmacêuticos compostos por álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poloxamer 407, bem como avaliar o perfil de liberação, desintegração e mucoadesão dos mesmos na presença de extrato de própolis ou de seu subproduto, visando a administração oral. Os extratos de própolis (EPRP) e de subproduto (ESP) apresentaram qualidade e puderam ser utilizados na preparação das formulações. Todos os filmes foram analisados quanto ao pH, teor de própolis, tempo de desintegração, avaliação do perfil de liberação e mucoadesão. Os resultados dos testes foram dependentes da composição de polímeros e de EPRP ou ESP de cada formulação. Todas as formulações apresentaram pH próximo da neutralidade, teor de própolis compatível com o valor teórico, apresentaram desintegração e liberação rápida e foram mucoadesivas. A presença de poloxamer 407, EPRP e/ou ESP influenciou diretamente nas características dos sistemas.

Introdução

A própolis (PRP) é um composto resinoso produzido pelas abelhas *Apis mellifera* L, sendo utilizado desde os tempos antigos para tratamento de feridas e infecções, devido a suas inúmeras propriedades biológicas (BURDOCK, 1998). Normalmente, a PRP é utilizada na forma de extrato hidroalcoólico e pode ser incorporada em medicamentos (AVANÇO; BRUSCHI, 2008). Porém, durante a preparação desse extrato etanólico de própolis (EPRP) o solvente carrega uma menor quantidade de substâncias PRP e uma parte maior não é dissolvida, constituindo o que é chamado de resíduo ou subproduto (SP). Esse SP normalmente não é utilizado, sendo descartado pela indústria. No entanto, o SP possui em sua composição várias substâncias como cera, resinas, polifenóis e gomas, que também são muito importantes no desenvolvimento de medicamentos (BRUSCHI

FRANCO; GREMIAO, 2003). Em razão disso, o SP também é submetido a outra extração, resultando no extrato do SP da PRP (ESP). Esse é utilizado da mesma maneira que o extrato EPRP e apresenta importantes atividades biológicas (TOLEDO et al., 2015; DE FRANCISCO et al., 2017).

Pensando na administração tópica, especificamente na mucosa oral, para tratamentos bucais, o EPRP, assim como o ESP como formas farmacêuticas finais não são formas ideais de administração. Assim, a incorporação dos extratos em sistemas formadores de filmes é uma estratégia viável. Um exemplo de sistema formador de filme são os filmes poliméricos biodegradáveis de administração oral.

Esses filmes podem ser obtidos utilizando-se polímeros naturais ou sintéticos. Alguns exemplos de polímeros utilizados para a preparação dos mesmos são o poliacetato de vinila ou álcool polivinílico (PVA), o polivinilpirrolidona (PVP) e o poloxamer 407 (P407). Assim, o desenvolvimento de tecnologia para a obtenção de filmes farmacêuticos mucoadesivos termorresponsivos contendo PVP, PVA e P407 para liberação de PRP é uma alternativa tecnológica, sustentável e muito promissora para o tratamento de doenças bucais, como por exemplo a estomatite aftosa recorrente (EAR).

Em um estudo prévio, filmes compostos por PVA, PVP, P407, para a liberação modificada de EPRP e/ou ESP foram preparados e caracterizados. Esses demonstraram características físico-químicas promissoras, principalmente aqueles compostos por P407 juntamente com EPRP ou ESP. Assim, o objetivo desse trabalho foi preparar filmes poliméricos compostos por PVA, PVP, P407 e EPRP e/ou ESP e avaliar quanto as suas propriedades de mucoadesão, tempo de desintegração, pH, teor e perfil de liberação *in vitro* dos compostos biologicamente ativos.

Material e métodos

1. Preparação dos extratos 30% (m/m)

Os extratos EPRP e ESP 30% (m/m) foram obtidos do setor de preparação de extratos do Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LABSLIF), Departamento de Farmácia, UEM. Este extrato já padronizado foi preparado com amostra de PRP obtida na região Noroeste do Estado do Paraná e avaliado quanto a sua qualidade (BRUSCHI, 2006; DE FRANCISCO, 2013). Registro SISGEN Nº AC7A2F5.

2. Preparação dos filmes farmacêuticos

Os filmes foram preparados pela dispersão de determinada quantidade de material polimérico (PVA, PVP e/ou P407) em solvente. Posteriormente, foi adicionado o extrato EPRP ou SP, na concentração de 8% (m/m), sob agitação magnética constante (Quadro 1). Após 30 minutos, a dispersão foi vertida em molde (placa circular) para secagem a 50 °C em estufa de ar circulante, por 4 h. As formulações secas foram mantidas em dessecador, sob temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

Quadro 1 – Composição das formulações dos filmes farmacêuticos

Formulação	Composição %(m/m)			Composição (% m/m)*	
	PVA	PVP	P407	EPRP	ESP
F	80	7,5	12,5	-	-
FEPRP	80	7,5	12,5	8	-
FESP	80	7,5	12,5	-	8
FBEPRP	91,43	8,57	-	8	-
FBESP	91,43	8,57	-	-	8
FBB	91,43	8,57	-	-	-

EPRP = extrao de própolis; ESP = extrato de subproduto

3. Caracterização dos filmes farmacêuticos

Os filmes foram avaliados quanto ao pH, tempo de desintegração, teor de PRP, avaliação *in vitro* do perfil de liberação dos compostos biologicamente ativos a partir das formulações e mucoadesão.

Resultados e Discussão

Todos os filmes obtidos estão apresentados na Figura 1. Aqueles contendo P407 (F, FEPRP e FESP) apresentaram aparência turva. Por outro lado, os filmes sem P407 (FBB, FBEPRP e FBESP) apresentam-se transparentes. Isso aconteceu porque o P407 interagiu na composição competindo pelo PVA com o PVP. Além disso, os filmes que não possuem EPRP ou ESP em sua composição foram esbranquiçados ou transparentes, como o F e FBB, respectivamente. Por outro lado, a presença de PRP originou filmes amarelo esverdeados e turvos (FEPRP e FESP) ou transparentes (FBEPRP e FBESP).



Figura 2. Fotografia dos filmes obtidos considerando a presença (F) ou ausência (FB) de poloxamer 407 (P407), extrato etanólico de própolis (EPRP) e extrato do subproduto (ESP).

Todas as formulações apresentaram pH próximo da neutralidade e PFT relativamente compatível com o valor teórico. Os sistemas foram mucoadesivos e proporcionaram liberação relativamente rápida da PRP. Quanto ao tempo de desintegração, todas as formulações se desintegraram rapidamente.

O filme que levou mais tempo para demonstrar o primeiro indício de desintegração foi o FBB (102 segundos), que é constituído apenas por PVA e PVP, sem P407 ou um dos extratos. Com a adição dos extratos à essa formulação sem o P407 (FBB), os filmes se desintegraram um pouco mais rápido (FBEP RP e FBESP), nos valores de 91 e 99 segundos respectivamente, e isso ocorreu pois esses extratos interagiram com a água e assim permitiram a desintegração mais rapidamente.

O filme F que possui em sua composição PVA, PVP e P407 demonstrou se desintegrar mais rapidamente (90 segundos) do que os filmes sem a presença do P407 vistos anteriormente por motivos já explicados. Com a adição dos extratos a esta formulação já contendo P407 (F), houve uma desintegração mais rápida ainda (FESP e FEPRP) nos valores de 69 e 70 segundos respectivamente.

Esse comportamento pode ser considerado bom, pois quer dizer que o filme, ao ser aplicado no local de administração, em um pequeno tempo forma um gel (semissólido), que pode favorecer a mucoadesão e a manutenção por mais tempo no local de administração (VECCHI et. Al, 2020; VECCHI et. Al, 2021).

Conclusões

Os filmes apresentaram boas características em termos de teor, desintegração, liberação e mucoadesão. Portanto, esses são uma ótima e promissora alternativa para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica final para a liberação bucal de EPRP ou de ESP.

Agradecimentos

Ao CNPq e a Universidade Estadual de Maringá.

Referências

- AVANÇO, G. B.; BRUSCHI, M. L. **Preparation and characterisation of ethylcellulose microparticles containing propolis**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2008, 29.2: 129-135.
- BRUSCHI, M. L.; FRANCO, S. L.; GREMIAO, M. P. D. **Application of an HPLC method for analysis of propolis extract**. Journal of liquid Chromatography & related technologies, v. 26, n. 14, p. 2399-2409, 2003.
- BURDOCK, G. A. **Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis)**. Food and Chemical toxicology, v. 36, n. 4, p. 347-363, 1998.
- DE FRANCISCO, L. M. B.; PINTO, D.; ROSSETO, H.C.; TOLEDO, L.; SANTOS, R.S.; TOBALDINI-VALÉRIO, F.; SVIDZINSKI, T.; BRUSCHI, M.L.; SARMENTO, B.; OLIVEIRA, M.B.P.P.; RODRIGUES, F. **Evaluation of radical scavenging activity, intestinal cell viability and antifungal of Brazilian propolis by-product**. Journal of Food Research International. p. 11, 2017.
- TOLEDO, L. A. S.; BAVATO, M. I.; ROSSETO, H. C.; CORTESI, R.; BRUSCHI, M. L. **Pharmaceutical films made from the waste material from the preparation of propolis extracts: development and characterization**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 51, p. 847-859, 2015.
- VECCHI, C. F. et al. **Mucoadhesive polymeric films comprising polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, and poloxamer 407 for pharmaceutical applications**. Pharmaceutical Development and Technology, v. 26, n. 2, p. 138-149, 2021.
- VECCHI, C. F.; DOS SANTOS, R. S.; BRUSCHI, M. L. **Technological development of mucoadhesive film containing poloxamer 407, polyvinyl alcohol and**

30º Encontro Anual de Iniciação Científica
10º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



11 e 12 de novembro de
2021

polyvinylpyrrolidone for buccal metronidazole delivery. Therapeutic delivery, v. 11, n. 7, p. 431-446, 2020.